

Pneumococcus meningitis

Dr. Tálosi Gyula

SZTE ÁOK Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi
Központ, Szeged

A pneumococcus meningitis az „Invasiv Pneumococcus Disease” (IPD) csoportba tartozik. Az invazív pneumococcus betegségek világszerte a vezető halálokok közé tartoznak. Elsősorban a gyermekekre (főleg 5, illetve 2 év alatt) és az idősekre jelentenek veszélyt.

IPD típusai

- occult bacteraemia
- sepsis
- Meningitis (kb. 1–2%)
- következményesen kialakult, izolált fertőzés (arthritis, stb.)
- (pneumonia)

Mi a jelentősége?

- A fejlődő országokban a pneumococcus infekció a két évnél fiatalabb gyermekeknél a vezető halálokok között szerepel és
- évente kb. 1,2 millió halálesetet okoz, ami az összes halálozás 9%-át jelenti (*Klein DL. Microb Drug Resist, 1995*)

Occult bacteraemia

- Az occult bacteraemiákat kb. 90%-ban pneumococcus okozza,
- 90%-ban komolyabb szövődmény nélkül megszűnik.
- kb. 10%-ban sepsis, meningitis
- vagy más, lokalizált fertőzés (pneumonia, septicus arthritis, osteomyelitis) alakulhat ki belőle
- A meningitis 1–2%-ban jelentkezik

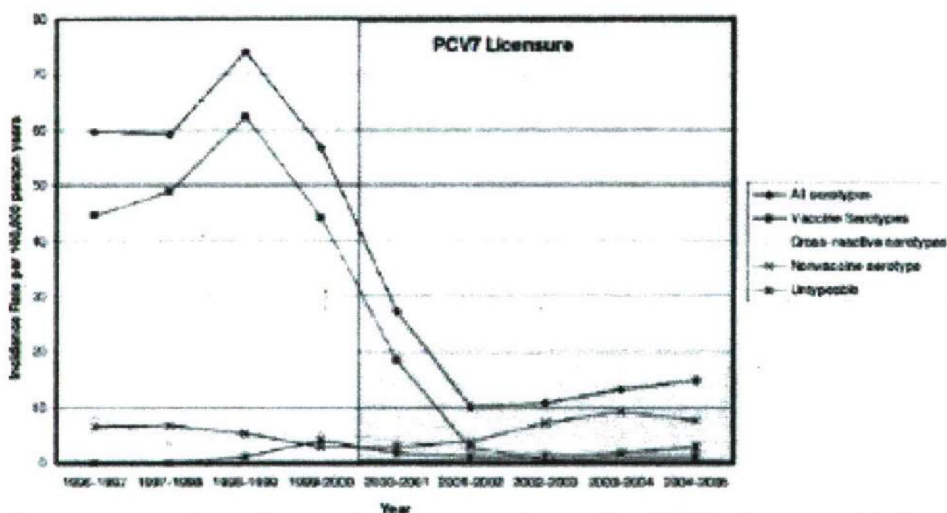
A *S. pneumoniae* egyedüli rezervoírja a human nasopharynx, itt a normál flórának is tagja lehet. Direkt kontaktus és aeroszol révén terjed, a véráramba kerül és invazív fertőzéseket okoz (pl. sepsis, meningitis) és távoli focusokba is jut (ízületek, csont, szövetek). A körülvevő mucosára

kerül és mucosalis fertőzéseket okoz (pl. otitis media, sinusitis, pneumonia). A mucosalis érintettségnek nincs specifikus képe.

Előfordulás

Az invazív fertőzések viszonylag ritkák. A pneumococcus által okozott otitis media kb. 1000-szer, a pneumonia kb. 10–100-szor gyakoribb, mint az invazív fertőzés. A fejlett országokban az invazív pneumococcus infectio halálozása 2 és 6,6% között, míg a fejlődő országokban 20–60% között van. 5901 betegből ED vizsgálat során 1,9%-ban fordult elő occult bacteraemia, az esetek 82%-ában ezt *Pneumococcus* okozta. (Alpern et al, *Pediatrics*, 2000)

Legalább 90 szerotípus, ebből az USA-ban történt felmérések szerint a vakcináció bevezetése előtt a 86%-ot a hét szerotípus okozta, (14, 6B, 19F, 18C, 23F, 4 és 9V). (Black S, France EK et al, *Pediatr Infect Dis J*. 2007) Egy európai (belga vizsgálat – Vergison et al, *Pediatrics*, 2006) során 67% volt a vakcinába foglalt szerotípusok aránya.



1. ábra. Az invazív pneumococcus betegség (IPD) incidenciájának változása az USA-ban, a heptavalens, conjugált vaccina bevezetése óta (Black S, France EK et al, *Pediatr Infect Dis J*, 2007)

Vakcináció óta hogy változott a helyzet? Kell-e még számítani rá az USA-ban?

A vakcinában nem jelenlévő szerotípusok száma emelkedett a fertőzötteknél: gyakoribbak voltak a 19A, 1, 3, 5, 6A, 7F (a 13 szerotípust

tartalmazó vakcina ezeket már magába foglalja), de előfordultak még a 15A, 15B, 22F, 23A, 3F és a 35B szerotípusok is. Különösen veszélyesnek tekinthető a jellemzően penicillin-rezisztens szerotípus (19A). (Beall B, *Expert Rev Vaccines*, 2007)

Meningitis előfordulása

A *Neisseria meningitidis* mellett az agyhártyagyulladás leggyakoribb kórokozója a pneumococcus. A *Neisseria meningitis* a déli országokban magasabb számban fordul elő, így a klímaváltozás a meningococcus-fertőzések számának növekedését hozhatja. A vakcináció bevezetése óta *Haemophilus IB* meningitis gyakorlatilag eltűnt, bár újabban az esetek számának lassú emelkedése jelentkezett. A B-csoportú *Streptococcus meningitis* is visszaszorult a szülészeti infectio kontrollfejlődésével.

A *Pneumococcus Meningitis* előfordulását illetően Európában valószínűleg hiányosak az adatok!

A 2 hónapos–5 éves korosztályban a meningitis esetek 25–50%-át okozza. Incidencia Európában: 0,3–12,0/100.000 „gyermekév <5”. Igen szórnak az adatok (Finnország: 0,3, Norvégia 8,0, Olaszország: 1,1, Spanyolország: 6,3–8,0/100.000), ami inkább a rossz surveillance-ből adódik. (McIntosh EDG et al, *Epidemiol Infect* 2006; Jefferson T et al, *Lancet Infect Dis*, 2006.)

Pneumococcus Meningitis

Fő jellemzők:

- A halálozási arány magasabb, mint más kórokozónál!
- Szerotipizálás alapján Európában a 14, 6, 19, 23-as szerotípusok a leggyakoribbak, a heptavalens vakcina a kórokozók 75%-át lefedi.
- Az izolált kórokozók 30%-a penicillin rezisztens (Az USA-ban kb. 25%), főleg 6, 9, 14, 19, 23.
- Vancomycin rezisztencia egyelőre nem ismert.

Hajlamosító tényezők:

- Szoptatás hiánya 2–5 hónapos korban emeli a kockázatot.
- A liquor cerebrospinalis veleszületett vagy szerzett kommunikációja a mucocutan gáton át elsősorban pneumococcus meningitisre hajlamosít.
- Fokozza a veszélyt az otitis media, pneumonia.
- A meningitises esetek 95%-a 1 hónapos 5 éves kor között.
- Asplenia, a lép hiányos működése más okból.

Kórfolyamat

- Távoli gócból haematogen úton, ritkábban otogen módon terjed
- A mucosalis hordozás hosszabb ideig is tarthat megbetegedés nélkül!
- A baktériumok a plexus choroideusokon keresztül jutnak a liquorba és a subarachnoidalis térbe, ahol gyorsan szaporodnak (alacsony komplement és ellenanyag-koncentráció).
- A sejtfal komponensei kemotaktikus választ indukálnak
- Gyulladásos válasz, mely fokozza a vér-agy gát áteresztőképességét.
- Vascularis és parenchymalis agyi károsodások.
- A spinalis gyökök és idegek gyulladása.
- Agnyomásfokozódás (cytotoxicus és vasogen oedema).
- Herniálódás mintegy 5%-ban.

Klinikai formák:

Hirtelen kezdet septicus tünetekkel, drámai gyorsaság, akár 24 órán belül halálos (pneumococcusban ritkább).

Subacut forma (ez inkább jellemző a pneumococcus meningitisre, elégtelen antibiotikus kezelés mellett is kialakulhat!)

Fő tünetek

- Láz (90–95%-ban)
- Étvágytalanság, táplálási nehézség
- Hypotensio, tachycardia
- Felső légúti fertőzés
- Megváltozott mentális státusz
- Ingerlékenység
- Tudatzavar
- Romló perifériás keringés

Meningealis izgalmi tünetek (nem kötelező!)

- Elődomborodó, pulzáló kutacs
- Főleg 2 hónapos kor után jellemző
- Magas gyulladásos paraméterek
- Liquor: alacsony cukor, magas fehérje és fvs-szám.

Egy nápolyi felmérés adatai, 9 év alapján (Pagliano et al. *Fems Immunol Med Microbiol*, 2007).

- 64 beteg
- Fő tünetek: láz, meningealis izgalmi jelek

- 14 beteg (22%) esetében felvétel előtti görcs
- 21 beteg intenzív osztályos ellátást igényelt
- 54 esetben (84%) penicillin-érzékeny törzsek
- Két exit (3%), 14 esetben (22%) neurológiai maradványtünetek.

Rossz kimenetel előjelei:

- alacsony vér és liquor fehérvérsejtszám,
- korai ITO-felvétel,
- Penicillin-rezisztens kórokozó.

Szövődmények

- Vascularis thrombosis, epiduralis tályog, subduralis empyemát, agytályogot okozhat.
- Convulsio, agyidegbénulás
- SIADH, ritkán diabetes insipidus
- Ataxia
- Elhúzódó láz (90%-ban 1 héten belül szűnik)
- Ritkán relapsus
- Subduralis folyadékgyülemek (10–30%-ban kialakulhat, de 85–90%-ban tünetmentes)
- Ritkán hydrocephalus (főleg kommunikációs, ritkábban obstrukciós)

Kezelés: kemoprophylaxis a kontaktoknak nem szükséges. (*Therapy for Children With Invasive Pneumococcal Infections American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases Pediatrics, 1997; 99: 289-299*)

- Vancomycint önállóan ne adjunk, hanem béta-laktám antibiotikummal kombinálva!! (Nehéz elérni a baktericid szintet a liquorban.)
- béta-laktám antibiotikumként klinikánkon általában a ceftriaxomot használjuk (100 mg/kg/die egy vagy két részletben).
- Legalább 10 napos kezelés!
- Magas MIC érték ($>4 \mu\text{g/ml}$, béta-laktámra), a klinikai állapot romlása vagy a kórokozó perzisztálása esetén 24–48 óra múlva Rifampicin is adandó!
- Dexamethason – 0,15 mg/kg/dosi, 6 óránként, 48 óráig, az antibiotikum adása előtt mintegy 30 perccel – gyulladáscsökkentő, de az antibiotikumok penetranciáját is csökkenti.

Javaslat a gyermekkori IPD antibiotikus terápiájára (*Pediatrics*, 1997; 99: 289-299)

Antimikrobás szer	Meningitis		Nem központi idegrendszeri fertőzés	
	dózis kg/nap	Dózis intervallum	dózis kg/nap	Dózis intervallum
Penicillin G	250000-400000 U*	4-6 óránként	ugyanaz	ugyanaz
Cefotaxim	225-300 mg	6-8 óránként	150-225	ugyanaz
Ceftriaxon	100 mg	12-24 óránként	80-100	ugyanaz
Vancomycin	60 mg	6 óránként	40-60 mg	ugyanaz
Rifampicin**	20 mg	12 óránként	nem indokolt	-
Chloramphenicol***	75-100 mg	6 óránként	ugyanaz	ugyanaz
Clindamycin	nem indokolt	-	25-40 mg	6-8 óránként
Imipenem-cilastin	nem indokolt	-	60 mg	6 óránként
Meropenem	120 mg	8 óránként	60 mg	ugyanaz

* 1 U= 0,8 µg, így ez a dózis 150-240 mg/kg/die

**nem teljesen definiált az indikáció

***csak életveszélyes béta-laktám allergia esetén

Vancomycin alkalmazása

- A vancomycin indításakor vizeletvizsgálat, vesefunkció ellenőrizendő. A vesefunkció romlása esetén a dózis módosítandó.
- Veseérintettség esetén mérlegelni kell a bázisszint meghatározását. Ezt a 3. dózis beadása előtt kell levenni, értéke $\leq 10-15$ µg/ml legyen.
- A csúcskoncentrációt a 30 perces vancomycin infúzió beadása után 30-60 perccel vehető le nem javuló betegnél, vagy penicillin, cefotaxim, ceftriaxon rezisztens *Pneumococcus* törzs okozta fertőzésben. A terápiás vancomycin csúcskoncentráció meningitisben 35-40 µg/ml legyen.

Kontroll LP 24-48 óra múlva javasolt, ha:

- a kórokozó nem érzékeny penicillinre vagy a cefotaxim, ceftriaxon érzékenység eredménye még nem elérhető,
- a beteg állapota nem javul, vagy romlik és a
- a gyermek dexamethasont kap, ami a klinikai válasz megítélését megnehezítheti.

Külön szakmai vita tárgya az *orális prophylaxis* – magas láz mellett, amikor bakteremia gyanúja felmerült nem súlyos állapotú betegnél, haemocultura vétele mellett antibiotikum per os adása.

„Bár az orális antibiotikumok kis mértékben csökkentették a súlyos bakteriális fertőzések veszélyét occult bakteremiába, nincs bizonyíték

annak a megállapítására, hogy ez prevenciót jelentene a meningitis kialakulására.” (Steven G et al., *Pediatrics*, 1997.)

Súlyos fokális fertőzés kialakulását az orális antibiotikum kezelés nem gátolja.

Saját klinikánk adatai – tapasztalataink

Haemocultura adatok 2002–2007-ig

- 3388 esetben történt hemokultúra-vétel
- Pozitív palackok: 713
- Izolált baktériumok: 813
- *Streptococcus pneumoniae*: 6 palackból (5 beteg) (0,85% szelektált beteganyag!)

Liquor adatok 2002–2007-ig

- Vizsgált liquorminták: 2311
- Pozitív (tenyésztés): 167
- *Streptococcus pneumoniae*: 4 betegnél (2,5%)
- További 2 esetben a beküldő kórházban vett liquorból tenyésztett *Pneumococcus*

Pneumococcus meningitises betegek

- 6 *Pneumococcus meningitis* (ebből 2 esetben a haemocultura is pozitív volt)
- 3 esetben otogén meningitis (2× cochlearis implantatum, egyszer agyalapi törés után)

Meningitisek 2004. 01. 01. óta

- 25 epizód
- 9 egyéb kórokozó miatti meningitis (*pseudomonas*, *enterococcus*, *klebsiella pneum.* és nem ismert), a 9 esetből 2 exit volt.
- 2 B-csoportú *streptococcus* okozta
- 8 *pneumococcus* (5 beteg), exit nem volt.
- *Neisseria meningitidis*: 6 eset/2 exit (*Septicaemiás* betegek, a liquor is pozitív volt)
- Exit: $25/4 = 16\%$

László Kórház adatai:

- Meningitis miatt előforduló exit: 171 esetből 29 beteg: 16,9%

Esetismertetés 1.

- 5 hónapos csecsemő, a felvétele előtti napon többször hányt, magas láza volt, majd aluszékonnyá vált.
- Súlyos állapot felvételkor. Tachydyspnoe, tachycardia. Kutacsa elődomborodó, tarkója kötött.
- Fvs: 25,3G/l, procalcitonin: 10ng/ml, CRP: 305 mg/l.
- Liquor: öf.: 2,1 g/l, C.: nem mérhető, sejtszám: 126 fvs

- Haemocultura és liquor bact.: pozitív.
- Streptococcus pneumoniae, É: Amoxicillin, Cephalosporinok (MIC: 0,5-0,75 ug/ml), Vancomycin.
- Kezelés: Ampicillin (4×50 mg/kg) + Rocephin (1×100 mg/kg) + Vancomycin 3×20 mg/kg + Oradexon 4×0,15 mg/kg.
- Vancomycin és Ampicillin a kórokozó, illetve az érzékenység tudtában 2 nap múlva leállt.
- A 42 h múlva végzett kontroll LP tenyésztése már negatív volt. (Fvs-szám: 3,5 G/l).
- A beteg 17 napi antibiotikus kezelés után enyhe axialis hypotóniával gyógyult.

Esetismertetés 2.

- 3,5 éves gyermek (sz.: 2004. 01.)
- Dysplasia otiorum internorum sec. Mondini (a labyrinth csontos falának hiánya, a hártyás labyrinth cystaszerű betülemkedése a dobüregbe és az antrumba)
- Hypacusis miatt j. o-i cochlearis implantatio (2006. 02.).
- Jobb oldali liquor/perilympa csorgás miatt tehermentesítő spinalis drain.
- Liquorcsorgása megszűnt.

- 2006. során kétszer zajlott pneumococcus meningitise (07. és 12.)
- Mastoiditis miatt júliusban kétoldali mastoidectomy, utána a bal fülből liquorcsorgás, mely tehermentesítő drain mellett szűnt.
- 2007. januárban újabb meningitis, ekkor a bal fül obliterálása történt, a liquorcsorgás megszűnt.
- Áprilisban újabb recidiva (Conjugált Pneumococcus vaccina után!)
- Cochlearis implantátuma egyelőre benn maradt.

- Másik behelyezésére nem lenne mód, a fejlődési rendellenesség önmagában is hajlamosít otogén meningitisre.
- Szerotipizálás nem történt; nem kizárt, hogy esetünk volt az első conjugált *Pneumococcus* vakcináció után bekövetkezett magyarországi IPD.

Irodalom

Klein DL: Pneumococcal conjugate vaccines: Review and update. *Microb Drug Resist* 1995;1:49-58.

Alpern ER, Alessandrini EA, Bell LM, Shaw KN, McGowan KL. Occult Bacteremia From a Pediatric Emergency Department: Current Prevalence, Time to Detection, and Outcome. *Pediatrics*, 2000;106:505-511.

Alpern ER, Alessandrini EA, McGowan KL, Bell LM, Shaw KN. Serotype Prevalence of Occult Pneumococcal Bacteremia. *Pediatrics* 2001;108:23-25.

Black S, France EK, Isaacman D, Bracken L, Lewis E, Hansen J, Fireman B, Austrian R, Graepel J, Gray S, Klein NP. Surveillance for invasive pneumococcal disease during 2000-2005 in a population of children who received 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:771-777.

Vergison A, Tuerlinckx D, Verhaegen J, Malfroot A. Epidemiologic Features of Invasive Pneumococcal Disease in Belgian Children: Passive Surveillance Is Not Enough. *Pediatrics* 2006; 118: 801-809.

Beall B. Vaccination with the pneumococcal 7-valent conjugate: a successful experiment but the species is adapting. *Expert Rev Vaccines* 2007; 6:297-301.

McIntosh EDG, Fritzel B, Fletcher MA. Burden of paediatric invasive pneumococcal disease in Europe. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 1-13.

Jefferson T, Ferroni E, Curtale F, Rossi PG, Borgia P. Streptococcus pneumoniae in Western Europe: Serotype distribution and incidence in children less than 2 years old. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 405-410.

Pagliano P, Fusco U, Attanasio V, Rossi M, Pantosti A, Conte M, Faella FS. Pneumococcal meningitis in children. *Fems Immunol Med Microbiol* 2007; 51: 488-495.

Therapy for Children With Invasive Pneumococcal Infections American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 1997; 99: 289-299.

Steven G. Rothrock, Marvin B. Harper et al. Do Oral Antibiotics Prevent Meningitis and Serious Bacterial Infections in Children With *Streptococcus pneumoniae* Occult Bacteremia? A Meta-analysis. *Pediatrics* 1997; 99: 438-444.